

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-149166
(43)Date of publication of application : 22.05.1992

(51)Int. Cl.

C07C237/22
A61K 37/02
A61K 37/02
A61K 37/02
C07C271/22
C07K 5/06
// C12N 9/99

(21)Application number : 02-272183
(22)Date of filing : 12.10.1990

(71)Applicant : NIPPON KAYAKU CO LTD
(72)Inventor : YAMADA FUMIKA
SUGIMURA HIDEO
SOMENO TETSUYA
MURAOKA YASUHIKO
TSUDA MAKOTO
TAKEUCHI TOMIO
AOYANAGI TAKAAKI

(54) NOVEL KETO ACID AMIDE DERIVATIVE

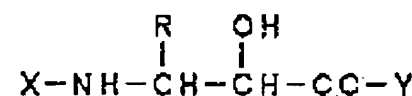
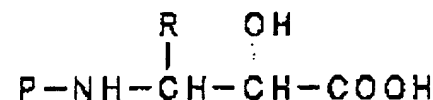
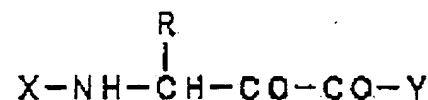
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound of formula I [X is peptide residue or amino acid residue (functional group is protected), H, amino-protecting group; Y is peptide residue or amino acid residue (functional group is protected); R is phenyl-lower alkyl or naphthyl-lower alkyl (substituted with halogen, lower alkyl, etc.,)] or a salt thereof.

EXAMPLE: (3RS)-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-2-oxo-4-(0-methoxyphenyl) butanoyl-D-leucyl-valine benzyl ester.

USE: A medicine. The compound of formula I exhibits an inhibitory activity against a chymotrypsin-like protease.

PREPARATION: A compound of formula III obtained from a compound of formula II (P is the protecting group of the amino group) by a conventional synthetic method is oxidized with an oxidizing agent such as pyridine-trifluoroacetic acid to provide the compound of formula I.



Best Available Copy Best Available Copy

Best Available Copy

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-149166

⑬ Int. Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 平成4年(1992)5月22日
 C 07 C 237/22 7106-4H
 A 61 K 37/02 ABE 8317-4C
 ABF 8317-4C
 ADT 8317-4C
 6917-4H
 C 07 C 271/22 Z 8318-4H
 C 07 K 5/06
 // C 12 N 9/99

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全14頁)

⑮ 発明の名称 新規ケト酸アミド誘導体

⑯ 特 願 平2-272183

⑰ 出 願 平2(1990)10月12日

⑱ 発 明 者 山 田 文 香 東京都北区志茂3-17-1-401
 ⑱ 発 明 者 杉 村 秀 夫 東京都北区志茂3-19-26
 ⑱ 発 明 者 染 野 哲 也 埼玉県大宮市東新井710-50 16-201
 ⑱ 発 明 者 村 岡 靖 彦 東京都板橋区高島平3-11-2-1107
 ⑱ 発 明 者 津 田 誠 東京都北区志茂3-17-2-102
 ⑱ 発 明 者 竹 内 富 雄 東京都品川区東五反田5-1-11-701A
 ⑱ 発 明 者 青 柳 高 明 神奈川県藤沢市本鶴沼3-3-6
 ⑲ 出 願 人 日本化学株式会社 東京都千代田区富士見1丁目11番2号

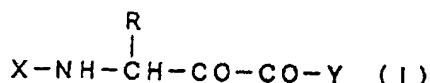
明 細 書

1. 発明の名称

新規ケト酸アミド誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(1)



(式中、Xは官能基が保護されていてもよいペプチド残基およびアミノ酸残基、水素またはアミノ保護基を示し、Yは官能基が保護されていてもよいペプチド残基あるいはアミノ酸残基を示し、Rは置換フェニル低級アルキル、又は置換および非置換ナフチル低級アルキルを示し、これらの置換基としては、ハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基を示す。)で示される化合物およびその塩。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明はプロテアーゼに対して阻害活性を有することが期待される新規ペプチドに関する。

[従来の技術]

天然物由来の低分子性の酵素阻害物質としては、ロイペプチン、キモスタチン、エラストチナールなどのペプチジルアルテヒドが知られている。また、これらを参考にして多数のペプチジルアルテヒドが阻害剤として合成されている。

[発明が解決しようとする課題]

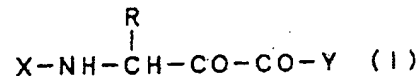
タンパク質のプロセッシングに関与するプロテアーゼは、一般的に高い基質特異性を示す。キモトリプシン様プロテアーゼに限っても、個々のプロテアーゼの基質特異性は高く、それぞれが受領、発生、細胞増殖、アレルギー、炎症をはじめとする多くの疾患、様々な生理、病理現象にかかわって

いる。これらキモトリブシン様プロテアーゼの基質特異性を決定するのは、一般的には基質の P_1 サイト(切断部位のアミノ酸残基 [$P_3-P_2-P_1^1-P_2'$])だが、 P_2 、 P_3 サイト、更には P_1^1 、 P_2' サイトも重要であることが知られている。一方、従来よりキモトリブシン様プロテアーゼに対する阻害物質としてペプチジルアルテヒドが常用されてきた。しかしペプチジルアルテヒドは、アルテヒド基がペプチド鎖のC末端にあるために個々のプロテアーゼとの特異性を上げるための手段として、アミノ酸配列の変換がN端側(P_2 、 P_3 サイト...)に限定されてしまうという欠点があった。

[課題を解決するための手段]

本発明者らが先に見いだしたポストスタチンはペプチド鎖中に α -ケト酸構造を有するが、キモトリブシン様プロテアーゼに対する阻害効果は低い。本発明者らはキモトリブシン様プロテアーゼに対する阻害物質として α -ケト酸含有化合物につき鋭意検討した結果、一般式(1)に示す化合物

がキモトリブシン様プロテアーゼに対して阻害活性を有することを見出した。



(式中、Xは官能基が保護されていてもよいペプチド残基およびアミノ酸残基、水素またはアミノ保護基を示し、Yは官能基が保護されていてもよいペプチド残基あるいはアミノ酸残基を示し、Rは置換フェニル低級アルキル、又は置換および非置換ナフチル低級アルキルを示し、これらの置換基としては、ハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基を示す。)で示される化合物およびその塩。

本発明を更に詳しく説明すると、一般式(1)において、Xは官能基が保護されていてもよいペプチド残基およびアミノ酸残基、水素またはウレタン、アシル等のアミノ保護基を示す。Xにおけ

るペプチド残基としては、例えば2~3個のアミノ酸からなるジペプチド残基、トリペプチド残基が挙げられ、これらのペプチドを構成するアミノ酸として例えばグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、プロリン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、リジン、オルニチン、アルギニン、フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファン等の α -アミノ酸あるいは β -アラニン等の β -アミノ酸があげられる。Xにおけるアミノ酸残基としては、例えば上記アミノ酸のカルボキシル基から水酸基を除いたアミノ酸残基があげられる。Xにおけるアミノ保護基としては、ベンジルオキシカルボニル、 p -メトキシベンジルオキシカルボニル、 p -ニトロベンジルオキシカルボニル等置換、無置換ベンジルオキシカルボニル基、 γ -ブチルオキシカルボニル基等のウレタン型保護基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基等のアシル型保護基、およびトリシル基、トリチル基等の保

護基が挙げられる。

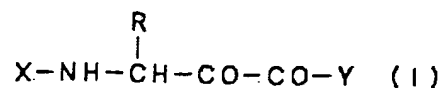
Yは官能基が保護されていてもよいペプチド残基あるいはアミノ酸残基を示す。Yにおけるペプチド残基およびアミノ酸残基としては、上記Xにおけるものと同じものがあげられる。Yにおける官能基の保護基としては、カルボン酸保護基があげられ、例えばメチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル、 n -ブチルエステル、ベンジルエステル等のエステル型保護基またはメチルアミド、ジエチルアミド、アニリド、ナフチルアミド等のアミド型保護基等である。

Rは、フェニル低級アルキル基、ナフチル低級アルキル基を示し、これらのフェニルまたはナフチル基上に置換基として、ハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基等を有してもよい。


本発明の明細書中のアミノ酸残基、保護基およびその他で用いられている略号は以下の通りである。

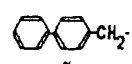
特開平4-149166 (3)

一般式(1)で示される化合物のうち代表的な化合物について具体例を以下の表に示す。

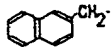


Leu : ロイシン
Phe : フェニルアラニン
Val : バリン
Ac : アセチル
Boc : t-ブチルオキシカルボニル
t-Bu : t-ブチル
Bzl : ベンジル
Me : メチル
Z : ベンジルオキシカルボニル

化合物番号	X	R	Y
1	H-Val-Val		D-Leu-Val-OH
2	Z-Val-Val	"	"
3	Boc-Val-Val	"	"
4	Z-Val	"	"
5	Boc-Val	"	"
6	H-Val	"	"
7	Z-Phe	"	"
8	Boc-Phe	"	"
9	H-Phe	"	"
10	Z	"	"
11	Boc	"	"
12	H	"	"

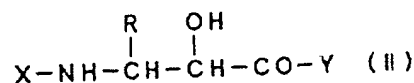
13	Ac	"	"	33	Boc-Phe	"	"
14	H-Val-Val	"	D-Leu-Val-OBzl	34	Z	"	"
15	Z-Val-Val	"	"	35	Boc	"	"
16	Boc-Val-Val	"	"	36	Ac	"	"
17	Z-Val	"	"	37	H-Val-Val		D-Leu-Val-OH
18	Boc-Val	"	"	38	Z-Val-Val	"	"
19	H-Val	"	"	39	Boc-Val-Val	"	"
20	Z-Phe	"	"	40	Z-Val	"	"
21	Boc-Phe	"	"	41	Boc-Val	"	"
22	H-Phe	"	"	42	H-Val	"	"
23	H	"	"	43	Z-Phe	"	"
24	Boc	"	"	44	Boc-Phe	"	"
25	Ac	"	"	45	H-Phe	"	"
26	Z	"	"	46	Z	"	"
27	H-Val-Val	"	D-Leu-O(t-Bu)	47	Boc	"	"
28	Z-Val-Val	"	"	48	H	"	"
29	Boc-Val-Val	"	"	49	Ac	"	"
30	Z-Val	"	"	50	H-Val-Val	"	D-Leu-Val-OBzl
31	Boc-Val	"	"	51	Z-Val-Val	"	"
32	Z-Phe	"	"	52	Boc-Val-Val	"	"

特開平4-149166(4)

52	Z-Val	"	"	73	H-Val-Val		D-Leu-Val-OH
54	Boc-Val	"	"	74	Z-Val-Val	"	"
55	H-Val	"	"	75	Boc-Val-Val	"	"
56	Z-Phe	"	"	76	Z-Val	"	"
57	Boc-Phe	"	"	77	Boc-Val	"	"
58	H-Phe	"	"	78	H-Val	"	"
59	H	"	"	79	Z-Phe	"	"
60	Boc	"	"	80	Boc-Phe	"	"
61	Ac	"	"	81	H-Phe	"	"
62	Z	"	"	82	Z	"	"
63	H-Val-Val	"	D-Leu-O (t-Bu)	83	Boc	"	"
64	Z-Val-Val	"	"	84	H	"	"
65	Boc-Val-Val	"	"	85	Ac	"	"
66	Z-Val	"	"	86	H-Val-Val	"	D-Leu-Val-OBzl
67	Boc-Val	"	"	87	Z-Val-Val	"	"
68	Z-Phe	"	"	88	Boc-Val-Val	"	"
69	Boc-Phe	"	"	89	Z-Val	"	"
70	Z	"	"	90	Boc-Val	"	"
71	Boc	"	"	91	H-Val	"	"
72	Ac	"	"				

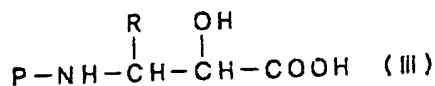
92	Z-Phe	"	"
93	Boc-Phe	"	"
94	H-Phe	"	"
95	H	"	"
96	Boc	"	"
97	Ac	"	"
98	Z	"	"
99	H-Val-Val	"	D-Leu-O (t-Bu)
100	Z-Val-Val	"	"
101	Boc-Val-Val	"	"
102	Z-Val	"	"
103	Boc-Val	"	"
104	Z-Phe	"	"
105	Boc-Phe	"	"
106	Z	"	"
107	Boc	"	"
108	Ac	"	"

本発明化合物、一般式(Ⅰ)で示される化合物は、一般式(Ⅱ)で示される化合物を酸化剤、例えばジメチルスルホキシド-カルボジイミド-ピリジン、リン酸、無水酢酸、ピリジン・トリフルオロ酢酸等を用いて酸化することにより得られる。



(式中X, Y, Rは一般式(Ⅰ)におけるX, Y, Rと同意義である。)

一般式(Ⅱ)で示される化合物は、一般式(Ⅲ)

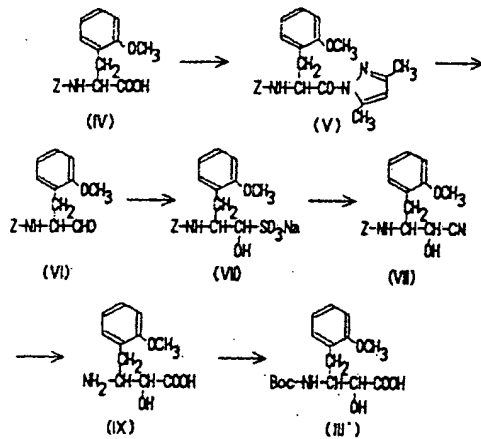


(式中Rは、一般式(Ⅰ)のRと同意義であり、Pはアミノ基の保護基を示す)。

で示される化合物を用いて通常のペプチド合成法に従い合成することが出来る。

一般式(Ⅲ)に使用されるアミノ基の保護基としては、置換及び無置換ベンジルオキシカルボニ

ル基、1-ブチルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、ドシル基、トリチル基等の中から適宜選択すればよい。例えば、一般式(III)で示される化合物において、 $P = \text{Boc}$ 、 $R = o$ -メトキシフェニルメチルであるような化合物(III')は、反応式(1)



反応式(1)

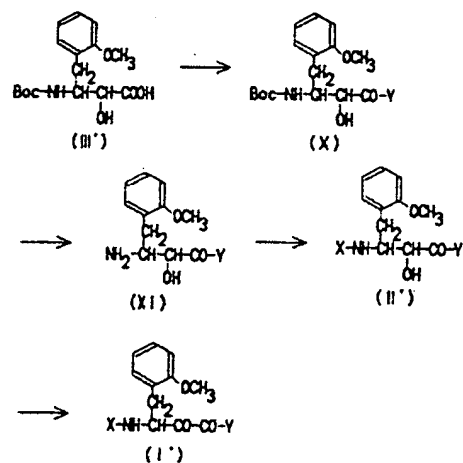
ジフェニルリン酸アジド、 N -エトキシカルボニル-2-エトキシジヒドロキノリン等の縮合剤を用いる方法、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチル等を用いる混合酸無水物法、更にはアジド法等ペプチド化学において使用されるアミド結合形成反応の中から適宜選択すればよい。

また、縮合反応において使用される溶媒としても、通常のペプチド化学において用いられる溶媒が使用出来る。例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル等のニトリル類、酢酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類の中から単独あるいは混合溶媒として使用すればよい。

反応式(2)に従って、一般式(II)の製造法をより具体的に説明する。

に示すような工程で、ベンジルオキシカルボニル- o -メトキシフェニルアラニン(IV)より製造することができる。即ち、文献記載の方法(Riezou, Mizuizawa, Tetsushi Sano, J. Med. Chem., 20, 513(1977))に従い化合物(III')に代表される一般式(III)の化合物へ導くことができる。あるいは、特開昭62-221667記載の方法により化合物(III')を製造することもできる。

一般式(III)から一般式(II)には、一般式(III)の化合物と、保護アミノ酸あるいは保護ペプチドを反応させる(あるいは、必要に応じて反応後保護基を除去する)ことにより製造することができる。ペプチド結合形成反応には、酸ハライド法、ヒドロキシコハク酸イミドエステル、置換および無置換フェニルエステル、チオフェニルエステル等を用いた活性エステル法、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド又はそれらと縮合補助剤、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、 N -ヒドロキシコハク酸イミドを用いる方法、



反応式(2)

(式中X、Yは、一般式(1)のX、Yと同意義である。)

即ち、化合物(III')を、C末端、さらに必要ならば側鎖の官能基を保護したアミノ酸あるいは、ペプチドとジシクロヘキシルカルボジイミドおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを用いて反応

させる。得られた一般式 (X) の化合物のアミノ保護基を、塩酸-ジオキサン溶液あるいは、トリフルオロ酢酸等の脱保護試薬を用いて除去することにより、一般式 (X I) の化合物を製造することができる。次いで N 末端、さらに必要ならば側鎖の官能基を保護したアミノ酸あるいはペプチドと上記と同様に反応させることにより、(II') の化合物を製造出来る。次いで (II') の化合物を適当な酸化剤、例えばジメチルスルホキシド-ジシクロヘキシルカルボジイミド-ピリジン・トリフルオロ酢酸で酸化することにより (I') の化合物を製造することが出来る (必要ならば X あるいは Y の保護基を除去すればよい)。以上の工程により、一般式 (III) の化合物より一般式 (I) の化合物を製造することが出来る。

【効果】

本発明により、酵素特性を有する酵素阻害剤あるいはキモトリプシン様プロテアーゼ阻害作用を有することが期待される一般式 (I) で表される新規ケト酸アミド誘導体が得られた。

3.8-3.9 (s, 1H).

4.1-4.2 (s, 1H).

6.7-7.2 (s, 4H).

参考例 2

スレオ-3- ϵ -ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(4-ビフェニル)酪酸

スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(4-ビフェニル)酪酸 (2.5g) をジオキサン 30ml に溶解し氷冷下 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (18.5 ml) を加え、ジ- ϵ -ブチルジカーボネート (2.41 g) を加え室温で一晩反応させた。反応液は 1N 塩酸を加え pH 4 とした後濃縮し、酢酸エチルに溶解させ飽和食塩水で 3 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮すると白色結晶の目的物 (2.5g) を得た (収率: 71.6%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.34 (s, 9H).

2.8-3.1 (br, 2H).

【実施例】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれにより限定されるものではない。

参考例 1

スレオ-3- ϵ -ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(α -メトキシフェニル)酪酸

スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(α -メトキシフェニル)酪酸 (9.5g) をジオキサン 30ml に溶解し、氷冷下 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (35.2ml) を加え、ジ- ϵ -ブチルジカーボネート (4.61g) を加え室温で一晩反応させた。反応液は 1N 塩酸を加え pH 4 とした後濃縮し、酢酸エチルに溶解し飽和食塩水で 3 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮して白色結晶の目的物 (3.0g) を得た (収率: 64.5%)。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ: 1.1-1.3 (s, 9H).

2.6-3.0 (s, 2H).

3.83 (s, 3H).

4.1-4.4 (s, 2H).

5.0-7.7 (s, 3H).

7.2-7.7 (s, 9H).

実施例 (1)

(3RS)-3- ϵ -ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキシ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル

a) スレオ-3- ϵ -ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル

スレオ-3- ϵ -ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(α -メトキシフェニル)酪酸 (1.2g) をジクロロメタン (15ml) に溶解し、氷冷下 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.62g) 及びジシクロヘキシルカルボジイミド (0.91g) を加えた。この溶液に D-ロイシル-バリンベンジルエステル・トリフルオロ酢酸塩 (1.60g) をジクロロメタ

ン(3ml)及びトリエチルアミン(0.57ml)で溶解した溶液を滴下し、室温で20時間反応した。反応液を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、5%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮して、2.8gの油状物を得た。この油状物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン=20:1(V/V)の混合溶媒で展開した。目的物質を含むフラクションを減圧で濃縮し、白色粉末1.86gを得た(収率:80.5%)。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ: 0.8-1.0 (m, 12H),
1.2-1.4 (m, 9H),
1.5-2.3 (m, 4H),
2.6-3.0 (m, 2H),
3.7-3.9 (m, 3H),
4.0-4.4 (m, 3H),
4.5-4.7 (m, 1H),
5.0-5.3 (m, 2H).

¹H-NMR(CD₃OD)

δ: 0.8-1.0 (m, 12H),
1.1-1.3 (m, 9H),
1.5-2.3 (m, 4H),
1.5-3.2 (m, 2H),
3.6-3.9 (m, 3H),
4.0-4.4 (m, 2H),
4.5-4.7 (m, 1H),
5.0-5.3 (m, 2H),
6.7-7.4 (m, 9H).

実施例(2)

(3RS)-3-*tert*-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(*o*-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリン

(3RS)-3-*tert*-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(*o*-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル(150mg)を酢酸:メタノール:水=1:1:1の混合溶液(10ml)に溶解し、パラジウム黒(20mg)の存

6.7-7.4 (m, 4H),

7.33 (s, 5H),

b) (3RS)-3-*tert*-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(*o*-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル

スレオ-3-*tert*-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(*o*-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル(410mg)にピリジン・トリフルオロ酢酸塩(90mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(400mg)、DMSO(3ml)及びベンゼン(3ml)を加え、室温で20時間撹拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチル(60ml)で希釈し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過後反応液を濃縮した。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン(15:1)の混合溶媒で展開し、目的のフラクションを濃縮して300mg(収率:73.1%)の白色粉末を得た。

在下、常圧で45℃、3時間接触還元を行なった。触媒を濾過し、濾液を減圧濃縮し、120mgの白色結晶(収率:92.9%)を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ: 0.8-1.1 (m, 12H),
1.1-1.3 (m, 9H),
1.6-2.3 (m, 4H),
2.3-3.3 (m, 2H),
3.7-4.0 (m, 3H),
4.0-4.7 (m, 3H),
6.7-7.3 (m, 4H).

実施例(3)

(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(*o*-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル・塩酸塩

(3RS)-3-*tert*-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(*o*-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル(250mg)をジクロロメタン(1ml)に溶解し、

特開平4-149166(8)

氷冷下4 N塩酸-ジオキサン溶液(5ml)を加え、室温で2時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで数回洗浄後、乾燥して200mg(収率:94.8%)の油状物質を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ: 0.8-1.1 (m, 12H),
1.4-2.3 (m, 4H),
2.4-3.1 (m, 2H),
3.4-4.8 (m, 3H),
3.7-3.9 (m, 3H),
5.0-5.2 (m, 2H),
6.8-7.4 (m, 9H).

実施例(4)

(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(*o*-メトキシフェニル)-D-ロイシル-バリン・塩酸塩

(3RS)-3-*tert*-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(*o*-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリン(55mg)を

D-ロイシル-バリンベンジルエステル

スレオ-3-*tert*-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(*o*-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル(357mg)をジクロロメタン(2ml)に溶解し、氷冷下4 N塩酸-ジオキサン溶液(5ml)を加え、室温で2時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで数回洗浄した後濃縮し、スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(*o*-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル・塩酸塩を得た。次いでN-ベンジルオキシカルボニルフェニルアラニン(188mg)をジクロロメタン(5ml)に溶解し、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(95.0mg)およびジクロロヘキシルカルボジイミド(141mg)を加えた。次いで上記 スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(*o*-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル・塩酸塩をジクロロメタン(4ml)及びトリエチルアミン(0.12ml)に溶解した溶液を滴下し、20時間攪拌

ジクロロメタン(1ml)に溶解し、氷冷下4 N塩酸-ジオキサン(1ml)を加え、室温で2時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで洗浄後、濃縮して47mg(収率:95.8%)の白色結晶を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ: 0.8-1.1 (m, 12H),
1.5-2.3 (m, 4H),
2.6-3.3 (m, 2H),
3.8-4.0 (m, 3H),
4.2-4.8 (m, 3H),
6.8-7.4 (m, 4H).

実施例(5)

N-ベンジルオキシカルボニルフェニルアラニン-[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(*o*-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル

a) N-ベンジルオキシカルボニルフェニルアラニン-[スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(*o*-メトキシフェニル)ブタノイル]-

した。反応液を濃縮後、酢酸エチルに溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、5%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮して、400mgの油状物を得た。この油状物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン=20:1(V/V)の混合溶媒で展開した。目的物質を含むフラクションを濃縮し、白色粉末260mgを得た(収率:59.1%)。

¹H-NMR(CDC₃Cl₃+D₂O)

δ: 0.7-1.0 (m, 12H),
1.5-1.8 (br, 3H),
2.0-2.3 (br, 1H),
2.7-3.2 (m, 4H),
3.7-3.9 (m, 3H),
4.0-4.1 (m, 1H),
4.3-4.6 (m, 4H),
4.9-5.3 (m, 4H),
6.8-7.4 (m, 19H).

b) N-ベンジルオキシカルボニルフェニルア

ラニル- [(3RS)-3-アミノ-2-オキシ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル

N-ベンジルオキシカルボニルフェニルアラニル- [スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステルにピリジン・トリフルオロ酢酸塩 (37mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (170mg)、DMSO (2ml) 及びベンゼン (2ml) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチル (30ml) で希釈し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過後反応液を濃縮した。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン (15:1) の混合溶媒で展開し、目的のフラクションを濃縮して 95mg (収率: 47.5%) の白色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ : 0.8-1.0 (m, 12H),
1.5-2.3 (m, 4H),

δ : 0.8-1.1 (m, 12H),
1.4-2.3 (m, 8H),
3.31 (s, 3H),
3.4-4.7 (m, 4H),
6.7-7.4 (m, 9H).

実施例 (7)

N- ϵ -ブチルオキシカルボニルバリル- [(3RS)-3-アミノ-2-オキシ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル

a) N- ϵ -ブチルオキシカルボニルバリル- [スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル

スレオ-3- ϵ -ブチルオキシカルボニルアラニル-2-ヒドロキシ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル (571mg) をジクロロメタン (2ml) に溶解し、氷冷下 4 N 塩酸-ジオキサン溶液 (5ml) を加え、

2.8-3.4 (m, 4H),
3.4-3.7 (m, 3H),
4.0-4.7 (m, 4H),
4.0-7.5 (m, 4H),
5.0-5.8 (m, 4H),
6.6-7.5 (m, 19H).

実施例 (8)

フェニルアラニル- [(3RS)-3-アミノ-2-オキシ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリン

N-ベンジルオキシカルボニルフェニルアラニル- [(3RS)-3-アミノ-2-オキシ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル (55mg) を酢酸:メタノール:水=1:1:1 の混合溶液 (5ml) に溶解し、パラジウム黒 (5mg) の存在下、常圧で 45℃、3 時間接触還元を行なった。触媒を濾過し、濾液を減圧濃縮し、50mg の白色結晶 (収率: 98.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD)

室温で 2 時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残液を n -ヘキサンで数回洗浄した後濃縮し、スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル・塩酸塩を得た。次いで N- ϵ -ブチルオキシカルボニルバリン (200mg) をジクロロメタン (6ml) に溶解し、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (150mg) およびジシクロヘキシルカルボジイミド (230mg) を加えた。次いで上記

スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル・塩酸塩をジクロロメタン (4ml) 及びトリエチルアミン (0.17ml) に溶解した溶液を滴下し、室温で 20 時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルに溶解し、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、5% クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮して油状物を得た。この油状物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン

特開平 4-149166 (10)

＝ 10 : 1 (V/V) の混合溶媒で展開した。目的物質を含むフラクションを濃縮し、白色粉末 580mg を得た (収率 : 92.4%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 0.7-1.0 (m, 18H).

1.43 (s, 9H).

1.7-2.4 (m, 5H).

2.9-3.2 (m, 2H).

3.5-4.0 (br, 1H).

3.82 (s, 3H).

3.7-4.6 (m, 5H).

4.3-7.5 (m, 4H).

5.0-5.3 (m, 2H).

6.8-7.4 (m, 9H).

b) N-ε-ブチルオキシカルボニルバリル-
[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-
(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロ
イシル-バリンベンジルエステル

N-ε-ブチルオキシカルボニルバリル-
[スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-

6.7-7.4 (m, 9H).

実施例 (8)

N-ε-ブチルオキシカルボニルバリル-
[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-
(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロ
イシル-バリン

N-ε-ブチルオキシカルボニルバリル-
[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-
(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロ
イシル-バリンベンジルエステル (30mg) を酢酸:メ
タノール:水=1:1:1 の混合溶液 (5ml) に溶解し、パ
ラジウム黒 (5mg) の存在下、常圧で 45℃、3 時間
接触還元を行なった。触媒を濾過し、濾液を減圧
濃縮し、17mg の白色結晶 (収率 : 65.4%) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ : 0.6-1.0 (m, 18H).

1.3-1.5 (m, 9H).

1.6-2.3 (m, 5H).

2.6-3.3 (m, 2H).

(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロ
イシル-バリンベンジルエステル (100mg) にピリジ
ン・トリフルオロ酢酸塩 (31mg)、ジシクロヘキシル
カルボジイミド (143mg)、DMSO (1ml) 及びベン
ゼン (1ml) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応
終了後、反応液を酢酸エチル (30ml) で希釈し、飽
和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥
し濾過後反応液を濃縮した。得られた油状物をシ
リカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホル
ム-アセトン (15:1) の混合溶媒で展開し、目的のフ
ラクションを濃縮して 40mg (収率 : 56.1%) の白色粉
末を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ : 0.6-1.0 (m, 18H).

1.45 (s, 9H).

1.6-2.3 (m, 5H).

2.6-3.3 (m, 2H).

3.4-4.7 (m, 4H).

3.7-3.9 (m, 3H).

5.0-5.2 (m, 2H).

3.4-4.7 (m, 4H).

3.8-3.9 (m, 3H).

6.7-7.3 (m, 4H).

実施例 (9)

バリル-[(3RS)-3-アミノ-2-オキ
ソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロ
イシル-バリンベンジルエステル・塩酸
塩

N-ε-ブチルオキシカルボニルバリル-
[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-
(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロ
イシル-バリンベンジルエステル (13mg) をジクロ
ロメタン (0.5ml) に溶解し、氷冷下 4 N 塩酸-ジオ
キサン (1ml) を加え、室温で 2 時間反応した。反応
液を減圧濃縮し、残渣を n-ヘキサンで洗浄後、濃
縮して 9mg (収率 : 75.5%) の白色結晶を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ : 0.8-1.1 (m, 18H).

1.5-2.3 (m, 5H).

2.6-3.0 (m, 2H),
3.4-4.8 (m, 4H),
3.8-3.9 (m, 3H),
5.1-5.3 (m, 2H),
6.8-7.5 (m, 9H).

実施例 (10)

バリル-[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリン・塩酸塩

N- ϵ -ブチルオキシカルボニルバリル-[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリン(9mg)をジクロロメタン(0.5ml)に溶解し、氷冷下4N塩酸-ジオキサン(0.5ml)を加え、室温で2時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで洗浄後、濃縮して5mg(収率: 76.9%)の白色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.8-1.1 (m, 18H).

液(3ml)を加え、室温で2時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで数回洗浄した後濃縮し、バリル-[スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル・塩酸塩を得た。次いでN- ϵ -ブチルオキシカルボニルバリン(80mg)をジクロロメタン(3ml)に溶解し、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(60mg)およびジシクロヘキシルカルボジイミド(90mg)を加えた。次いで上記バリル-[スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル・塩酸塩をジクロロメタン(4ml)及びトリエチルアミン(0.67ml)に溶解した溶液を滴下し、室温で20時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルに溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、5%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮して油状物を得た。この油状物をシリカゲルによるカラムクロマトグ

1.6-2.3 (m, 5H),
2.6-3.0 (m, 2H),
3.4-4.8 (m, 4H),
3.8-3.9 (m, 3H),
6.8-7.3 (m, 4H).

実施例 (11)

N- ϵ -ブチルオキシカルボニルバリル-バリル-[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル

a) N- ϵ -ブチルオキシカルボニルバリル-バリル-[スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル

N- ϵ -ブチルオキシカルボニルバリル-[スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル(220mg)をジクロロメタン(1ml)に溶解し、氷冷下4N塩酸-ジオキサン溶

液(1ml)に溶解し、クロロホルム-アセトン=10:1(V/V)の混合溶媒で展開した。目的物質を含むフラクションを濃縮し、白色粉末200mgを得た(収率: 80.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.7-1.1 (m, 24H),
1.44 (s, 9H),
1.5-2.3 (m, 6H),
2.6-3.2 (m, 2H),
3.7-5.4 (br, 2H),
3.77 (s, 3H),
4.1-4.7 (m, 6H),
5.8-5.9 (m, 2H),
5.4-5.5 (br, 1H),
6.7-7.6 (br, 3H),
6.7-7.4 (m, 4H),
7.33 (s, 5H).

b) N- ϵ -ブチルオキシカルボニルバリル-バリル-[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(α -メトキシフェニル)ブタノイル]-D

ーロイシルーバリンベンジルエステル

N-ε-ブチルオキシカルボニルバリルーバリル-[(3RS)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシルーバリンベンジルエステル(180mg)にピリジン・トリフルオロ酢酸塩(32mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(152mg)、DMSO(2ml)及びベンゼン(2ml)を加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチル(40ml)で希釈し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過後反応液を濃縮した。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン(10:1)の混合溶媒で展開し、目的のフラクションを濃縮して140mg(収率:78.0%)の白色粉末を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ: 0.8-1.0 (m, 24H),
1.42 (s, 9H),
1.7-2.3 (m, 6H),
3.0-3.4 (m, 2H).

¹H-NMR(CD₃OD)

δ: 0.6-1.1 (m, 24H),
1.44 (s, 9H),
1.6-2.3 (m, 6H),
2.5-3.2 (m, 2H),
3.7-3.9 (m, 3H),
4.0-4.7 (m, 5H),
5.7-7.3 (m, 4H).

実施例(13)

バリルーバリル-[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシルーバリンベンジルエステル・塩酸塩

N-ε-ブチルオキシカルボニルバリルーバリル-[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシルーバリンベンジルエステル(20mg)をジクロロメタン(1ml)に溶解し、氷冷下4N塩酸-ジオキサン(1ml)を加え、室温で2時間反応した。反応

3.80 (s, 3H),
3.6-4.7 (m, 5H),
5.0-5.3 (m, 2H),
5.0-7.4 (br, 5H),
6.8-7.4 (m, 4H),
7.35 (s, 5H).

実施例(12)

N-ε-ブチルオキシカルボニルバリルーバリル-[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシルーバリン

N-ε-ブチルオキシカルボニルバリルーバリル-[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシルーバリンベンジルエステル(60mg)を酢酸:メタノール:水=1:1:1の混合溶液(5ml)に溶解し、パラジウム黒(10mg)の存在下、常圧で45℃、3時間接触還元を行なった。触媒を濾過し、濾液を減圧濃縮し、40mgの白色結晶(収率:75.3%)を得た。

液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで洗浄後、濃縮して15mg(収率:87.2%)の白色結晶を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ: 0.6-1.1 (m, 24H),
1.6-2.3 (m, 6H),
2.5-3.2 (m, 2H),
3.6-4.7 (m, 5H),
3.7-3.9 (m, 3H),
4.0-5.2 (m, 2H),
6.7-7.4 (m, 9H).

実施例(14)

バリルーバリル-[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシルーバリン・塩酸塩

N-ε-ブチルオキシカルボニルバリルーバリル-[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシルーバリン(30mg)をジクロロメタン(1ml)に溶解し、氷冷下4N塩酸-ジオキサン(1ml)を加

え、室温で2時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで洗浄後、濃縮して21mg(収率: 76.9%)の白色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ : 0.6-1.2 (m, 24H),
1.6-2.4 (m, 6H),
2.5-3.3 (m, 2H),
3.6-4.7 (m, 5H),
3.7-3.9 (m, 3H),
6.7-7.3 (m, 4H).

実施例 (15)

(3RS)-3- ϵ -ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル

a) スレオ-3- ϵ -ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル

1.2-1.4 (m, 9H),
1.5-2.0 (m, 3H),
2.0-2.3 (m, 1H),
2.6-3.1 (m, 2H),
4.0-4.7 (m, 4H),
5.0-5.2 (m, 2H),
7.2-7.5 (m, 14H).

b) (3RS)-3- ϵ -ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル

スレオ-3- ϵ -ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル (660mg) にピリジン・トリフルオロ酢酸塩 (138mg), ジシクロヘキシルカルボジイミド (647mg), DMSO (3ml) 及びベンゼン (3ml) を加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチル (50ml) で希釈し、飽和食塩水で洗浄した。無水

スレオ-3- ϵ -ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(4-ビフェニル)酢酸 (1.71g) をジクロロメタン (20ml) に溶解し、氷冷下1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.76g) 及びジシクロヘキシルカルボジイミド (1.14g) を加えた。この溶液にD-ロイシル-バリンベンジルエステル・トリフルオロ酢酸塩 (2.0g) をジクロロメタン (5ml) 及びトリエチルアミン (0.97ml) で溶解した溶液を滴下し、室温で20時間反応した。反応液を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、5%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮して油状物を得た。この油状物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン = 10:1 (V/V) の混合溶媒で展開した。目的物質を含むフラクションを減圧で濃縮し、白色粉末2.07gを得た (収率: 84.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ : 0.8-1.0 (m, 12H),

硫酸ナトリウムで乾燥し濾過後反応液を濃縮した。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで展開し、目的のフラクションを濃縮して400mg(収率: 60.8%)の白色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ : 0.8-1.1 (m, 12H),
1.2-1.5 (m, 9H),
1.6-2.2 (m, 4H),
2.4-3.2 (m, 2H),
4.0-4.7 (m, 3H),
5.0-5.2 (m, 2H),
7.2-7.6 (m, 14H).

実施例 (16)

(3RS)-3- ϵ -ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリン

(3RS)-3- ϵ -ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(4-ビフェニル)ブ

特開平4-149166(14)

タノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル (40mg)を酢酸:メタノール:水=1:1:1の混合溶液 (5ml)に溶解し、パラジウム黒 (5mg)の存在下、常圧で45℃で、3時間接触還元を行なった。触媒を濾過し、濾液を減圧濃縮し、30mgの白色結晶 (収率:88.0%)を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ: 0.8-1.1 (m, 12H),
1.4-1.6 (m, 9H),
1.6-2.3 (m, 4H),
1.6-3.2 (m, 2H),
3.6-4.7 (m, 3H),
7.0-8.2 (m, 9H).

実施例 (17)

(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル・塩酸塩

(3RS)-3-γ-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(4-ビフェニル)ブ

タノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル (360mg)をジクロロメタン (1ml)に溶解し、氷冷下4N塩酸-ジオキサン溶液 (2ml)を加え、室温で2時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで数回洗浄後、乾燥して250mg (収率:75.8%)の油状物質を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ: 0.8-1.1 (m, 12H),
1.5-2.3 (m, 4H),
2.6-3.1 (m, 2H),
3.5-4.8 (m, 3H),
5.1-5.2 (m, 2H),
7.1-7.7 (m, 14H).

実施例 (18)

(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリン・塩酸塩

(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-

バリンベンジルエステル・塩酸塩 (70mg)を酢酸:メタノール:水=1:1:1の混合溶液 (5ml)に溶解し、パラジウム黒 (10mg)の存在下、常圧で45℃で、3時間接触還元を行なった。触媒を濾過し、濾液を減圧濃縮し、51mgの白色結晶 (収率:85.0%)を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ: 0.8-1.1 (m, 12H),
1.5-2.3 (m, 4H),
2.1-3.2 (m, 2H),
4.0-4.7 (m, 3H),
7.1-7.7 (m, 9H).

特許出願人 日本化薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.